



Bírálat

Dr. Hájos Norbert

„A hippocampális gamma oszcillációk keletkezésének sejt szintű mechanizmusai és kannabinoidok által történő szabályozása”
című MTA doktori értekezéséről.

Hájos Norbert értekezéséhez a rövid, tézises értekezési formát választotta, véleményem szerint joggal, mert a munka olyan tudományos közleményeken alapul, amelyek minőségi mutatói jelentősen meghaladják még az MTA doktora címre tézises formában pályázókkal szemben támasztott, emelt szintű követelményeket is. A disszertáció 18 közleményen alapul. Ezek közül 17 eredeti kísérleteken alapuló közlemény, egy pedig összefoglaló jellegű publikáció. Az eredeti közleményeket tekintve 15 esetben, és az összefoglalóban Hájos Norbert első vagy utolsó szerző. Mivel a tézisek 37 érdemi oldalának tagolása klasszikus mintákat követ, logikája világosan követhető, nyelvezetével lényegi problémák nincsenek, a továbbiakban nem szaporítanám a szót a disszertáció formai vizsgálatával, inkább a nekem szánt tudományos szempontokkal foglalkoznék.

Hájos Norbert disszertációja céltudatosan kombinált in vitro elektrofiziológiai és anatómiai módszereken alapul, amelyeket kiegészítenek a tézisekben is megnevezett munkatársak által elvégzett in vitro voltammetriás és in vivo elektrofiziológiai mérések. A megalapozottnak tekinthető módszerekkel történt vizsgálatok alapján a disszertáns alábbi következtetéseit fogadom el eredeti eredményként:

1. A hippocampus CA3 régiójában DHPG-vel, illetve karbakollal in vitro körülmények között indukált gamma oszcillációit egyaránt a piramissejtek és a gátlósejtek időben rendezett aktivitása hozza létre. A kétféle oszcillációs protokoll farmakológiai tulajdonságai alapján más-más gátló neuronhálózatok vesznek részt a ritmikus működések kialakulásában.
2. Ole Paulsennel együttműködve új módszert dolgozott ki a mesterséges agy-gerincvelői folyadékba teljesen alámerülő agyszeletek fiziológiás oxigénellátásának biztosítására, ami elősegíti a preparátum oszcillációs működéseit.
3. Az új módszer segítségével meghatározta a piramissejtek és különféle interneuronok relatív tüzelési aktivitását karbakol segítségével kialakított gamma oszcillációkban.
4. A karbakol indukált gamma oszcilláció ritmusgenerátora a periszomatikus gátlás elhalási ideje.
5. A karbakol indukált oszcilláció alatt a gyorsan tüzelő kosársejtek funkciója marad meg leginkább, a másik két periszomatikus GABAerg sejt típus (axo-axonikus és szabályosan tüzelő kosársejt) hatása erősen lecsökken.
6. A gyorsan tüzelő kosársejtek és az axo-axonikus sejtek végződésein az M2 muszkarinos receptorok, a szabályosan tüzelő kosársejtek szinapszisainál pedig CB1 kannabinoid receptorok csökkentik a GABA felszabadulást.
7. A gátlósejtek egy csoportjában a membrán rezonancia frekvencia a theta frekvenciatartományba esik és a sejtek rezonancia sajátosságai korrelálnak a H-áram tulajdonságaival.

8. A neuronhálózatok különböző elemeire érkező GABAA bemenetek más-más telítettségűek, és egyetlen sejtre is érkehetnek a posztszinaptikus GABAA receptorokat telítő és nem telítő szinapszisok.
9. A hippocampusban a gátló és a serkentő szinaptikus transzmisszió eltérő farmakológiai profilokkal csökkenthető CB1 kannabinoid receptorokon keresztül és ezt a hatást az endokannabinoidok transzportja befolyásolja.

A disszertációval kapcsolatban felmerült kérdéseim és észrevételeim a következők:

1. Mi időzítheti a piramissejtek tüzeléséhez képest eltérő latenciájú interneuron akciós potenciálokat a gamma oszcillációk során? Van-e korreláció az axon mentén mért piramissejt-interneuron távolság, az interneuronok membrán időállandói, a rájuk érkező monoszinaptikus EPSP-k latenciái, illetve ezen EPSP-k kinetikája között?
2. Az in vitro indukált oszcillációk stabilan fenntarthatók órákon át. Ismer-e ilyen tulajdonságokkal rendelkező oszcillációt in vivo? Ehhez kapcsolódva elérhető-e a disszertációban vizsgált karbakolos modellnek megfelelő, de endogén neurotranszmitterrel, vagy azok kombinációjával kialakított oszcilláció? Lehetségesnek tartja-e, hogy a karbakol és az endogén kolinerg transzmisszió eltérő hatása a kosársejt típusok és az axo-axonikus sejtek axon terminálisain?
3. A disszertáció egyik, a karbakolos modellel kapcsolatos megállapítása szerint „szinte az összes gátlósejttípus tüzelése fáziskapcsolt volt a gamma oszcillációhoz”. A jelölt egy másik következtetése szerint „a karbakollal indukálható oszcillációk kialakításához a gátlósejtekközül a gyorsan tüzelő kosársejtek szinkronizált működése elégséges”. Ezek alapján mi lehet a szerepe a gamma ciklusok során tüzelő egyéb interneuronoknak? Milyen interneuronok közti kapcsolatok és glutamáterg csatolási mechanizmusok szabályozhatják a periszomatikus és a többi interneuron típus (például a részletesen vizsgált dendritikus és interneuron specifikus interneuron típusok) relatív tüzelését?
4. A mu-opioid receptor agonista DAMGO a gyorsan tüzelő kosársejtek axonvégződéseire csökkenti a GABA felszabadulást, de nem hat az axo-axonikus sejtek végződéseire a karbakolos modellben. A jelölt ezért arra következtet a karbakolos oszcillációk DAMGO érzékenységből, hogy az oszcilláció elégséges feltétele a gyorsan tüzelő kosársejtek működése. Véleményem szerint ezt a következtetést csak akkor vonhatta volna le, ha a DAMGO akkor is megszüntette volna az oszcillációt, ha az axo-axonikus sejtek kimenete is megszűnik. Ebben az esetben azonban az axo-axonikus sejtek ritmikus kimenete - a karbakol mentes kontrollhoz képest csökkent állapotban is – de megmarad. Ráadásul ez a gyengített axo-axonikus kimenet időben szinkronizált a gyorsan tüzelő kosársejtek tüzelésével, így a gyorsan tüzelő kosársejtek működése a fenti kísérlet alapján szükséges, de nem elégséges feltétel. Ezzel a kérdéskörrel kapcsolatban egy másik probléma is felvetődik. Az oszcillációs tevékenység kialakulásához a jelölt adatai szerint a periszomatikus áramgenerátor funkció esszenciális. Ha figyelembe vesszük a gyorsan tüzelő és az axo-axonikus sejtek által kialakított szinapszisok számában a kosársejt dominanciát, érdekes lehet, hogy elméletileg elegendő áramsűrűséget biztosíthat-e a fenti kísérleti variációk esetén egymagában az axo-axonikus vagy a kosársejt komponens, vagy csak a kettő kombinációja hatékony.
5. A disszertáció egyik fontos eredménye a különféle GABAA szinapszisok eltérő telítettsége, de ez a megállapítás nem szövi bele a dolgozat oszcillációkkal dominált ívébe. Hogyan befolyásolhatja a posztszinaptikus receptor telítettség az egyes interneuron osztályok felől érkező szinapszisok hatékonyságát gamma oszcillációk alatt? Milyen körülmények között tartja elképzelhetőnek, hogy a telítődés az alulsúlyozott sejtípusok szerepét megnöveli a ritmikus működések során?

6. A bíráló számára nem volt világos a CA3 és a CA1 régió közti oszcillációs működés tárgyalása, mert erről egy összefoglaló bekezdés mellett csak ábrák és ábraszövegek állnak rendelkezésre. Véleményem szerint ezt a bekezdést és a melléklet ide vonatkozó részeit szerencsésebb lett volna kihagyni a disszertációból, vagy kellő részletességgel kellett volna tárgyalni (pl. mellékelt kéziratként).
7. A 6. pont alatt tárgyalthoz hasonlóan a kannabinoidok hatását a gamma oszcillációkon számomra nehéz megítélni megfelelő dokumentáció nélkül, ugyanis ebben az esetben is csak egy összefoglaló bekezdés, illetve ábrák és ábraszövegek szerepelnek a tézisekben. A disszertáció ezen előzetes eredmények nélkül egységesebb színvonalú lett volna.

Hájos Norbert doktori munkájának tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Szeged, 2011-06-14.

Tamás Gábor